

FISIOPATOLOGIA DE LA ATEROTROMBOSIS

Juan Caturla Such

Dpto. Medicina Clínica

Universidad Miguel Hernández

Real Academia Medicina CV

Marzo 2014

FISIOPATOLOGIA DE LA ATEROTROMBOSIS

ATEROSCLEROSIS

+

TROMBOSIS

ATEROSCLEROSIS

Resultado de un proceso biológico y lento en el tiempo.

No existe una edad concreta de inicio del depósito lipídico.

Ningún ser humano está exento.

Es un proceso con posibilidad de regresión.

ATEROSCLEROSIS

Proceso biológico **individualizado** resultado de una **respuesta inespecífica, lenta, local, inmuno - inflamatoria y fibro - proliferativa** de la pared arterial frente al **insulto crónico** al endotelio vascular.

Ross R.
Nature 1993

ATEROSCLEROSIS

Respuesta inespecífica iniciada con
carácter **reparador / protector**
acaba teniendo
consecuencias patológicas.

Ross R.
Nature 1993

ATEROSCLEROSIS

La evolución no es uniforme

Impredecible

Fases Estabilidad / Inestabilidad

Placa Vulnerable

Trombo plaquetar intraluminal



SILENTE

SCA

ATEROTROMBOSIS

Enfermedad **crónica, focal** con complicaciones locales, **TROMBOSIS**, en diferentes **territorios preferenciales vasculares.**

Enfermedad Polivascular

ATEROTROMBOSIS

Progresión de la Placa → DISCONTINUA

Fase de inactividad (Estabilidad)

Fase de progresión (Inestabilidad)

Hemorragia intraplaca

Adventicia (vasa vasorum)

Eritrocitos → ↑ [colesterol]

Placa Vulnerable / Cicatrización

Fisura / Rotura / Ulcera

Formación Trombo (Plaquetas)

ATEROTROMBOSIS

TEORIAS

Incrustación (von Rokitansky, 1852).

Imbibición (Virchow, 1856).

Plaquetas / Trombo (Duguid, 1948).

Daño endotelial (French, 1966).

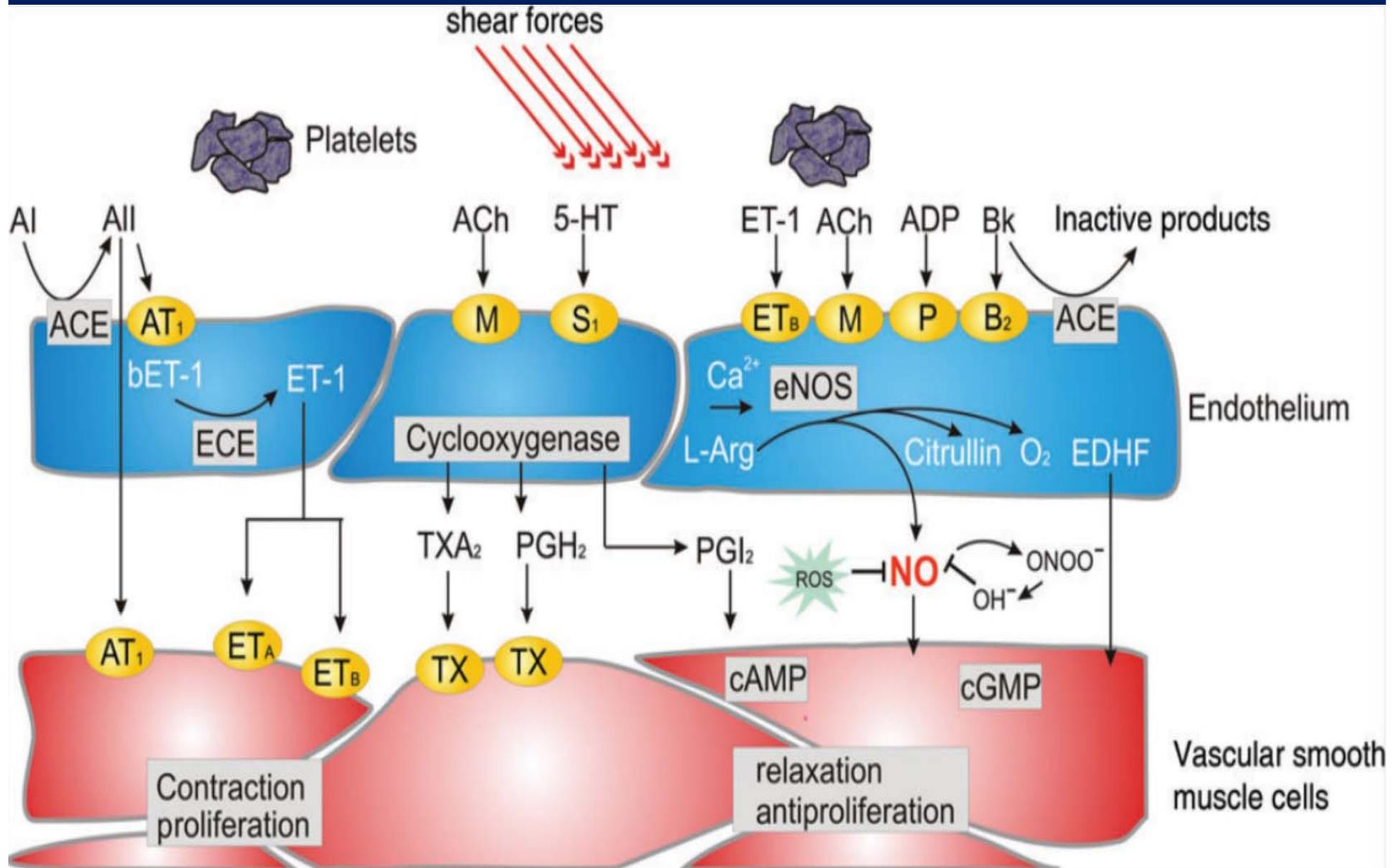
Monoclonal (Benditt, 1985).

Hipótesis de Integración (Ross, 1986).

**[Disfunción endotelial / Inflamación crónica
Respuesta al insulto mantenido vascular].**

(Ross, 1993) .

ENDOTELIO VASCULAR



ATEROSCLEROSIS

**Factores de Riesgo Cardiovascular
Multifactorial.**

¿MECANISMO?

Disfunción Endotelial

Marcador precoz aterosclerosis

↓ Síntesis / Liberación NO

ATEROSCLEROSIS

↓ Síntesis / Liberación de NO

↑ Vasoreactividad / Permeabilidad.

↑ Moléculas Adhesión (VCAM / ICAM/ Selectinas).

↑ Factores Quimiotácticos .

↑ Factores de Crecimiento.

↑ Proliferación CML.

Equilibrio Trombosis – Trombolisis.

↑ Estrés Oxidativo (radicales libres).

FACTORES DE RIESGO DE DISFUNCION ENDOTELIAL / ↓ REENDOTELIZACION

Sistémicos.

Locales.

Genéticos.

Ambientales.

FACTORES DE RIESGO. DISFUNCION ENDOTELIAL

SISTÉMICOS.

C Total / CLDL (apoB/apoA) (CHDL)

Tabaquismo A/P

DM / Síndrome Metabólico (TG/HDL)

HTA

Obesidad / Adiponectina

Infección Crónica B (TLR4)/ V?

LABORATORIO
E. PÉREZ BRYE
MÁLAGA

AMPOLLAS
DE COLESTEROL

Colesterina, Gomenol
Alcanfor y
Aceite de Olivas

Caja
de 10
ampollas
1 1/4 cc

Colesterol Infantil
REVISADA

P. v. p.	14,50
Timbre	0,60
Total	14,90

TIMBRE
METÁLICO

COLESTEROL EN VENA.
Las ampollas de colesterol eran "mano de santo" para la gripe, la neumonía o la tuberculosis. Aduanda en el Rastro, mantiene la fecha (18 de julio de 1936), el precio (seis pesetas), el prospecto e incluso tres de las cinco dosis que contenía.

E. Pérez Brye

FACTORES DE RIESGO DE DISFUNCION ENDOTELIAL

LOCALES Dinámica de fluidos

Fuerzas de cizallamiento.

Bi y Trifurcaciones.

Acodamientos / Curvaturas.

Flujo Turbulento.

Cambio Fenotipo endotelial.

↑ Permeabilidad endotelial.

FACTORES DE RIESGO DE DISFUNCION ENDOTELIAL

GENÉTICOS.

Mutaciones / Polimorfismos

(LDLr; PCSK9; LxR/RxR; Cromosoma 9p21.3)

Sexo (Hombre). Edad.

Hiperhomocisteína (gen MTHFR).

Dislipemias Primarias (HF).

Balance Citoquinas Pro/Antiinflamatorias.

FACTORES DE RIESGO DE DISFUNCION ENDOTELIAL

AMBIENTALES .

Dieta (NUTRIGENOMICA).

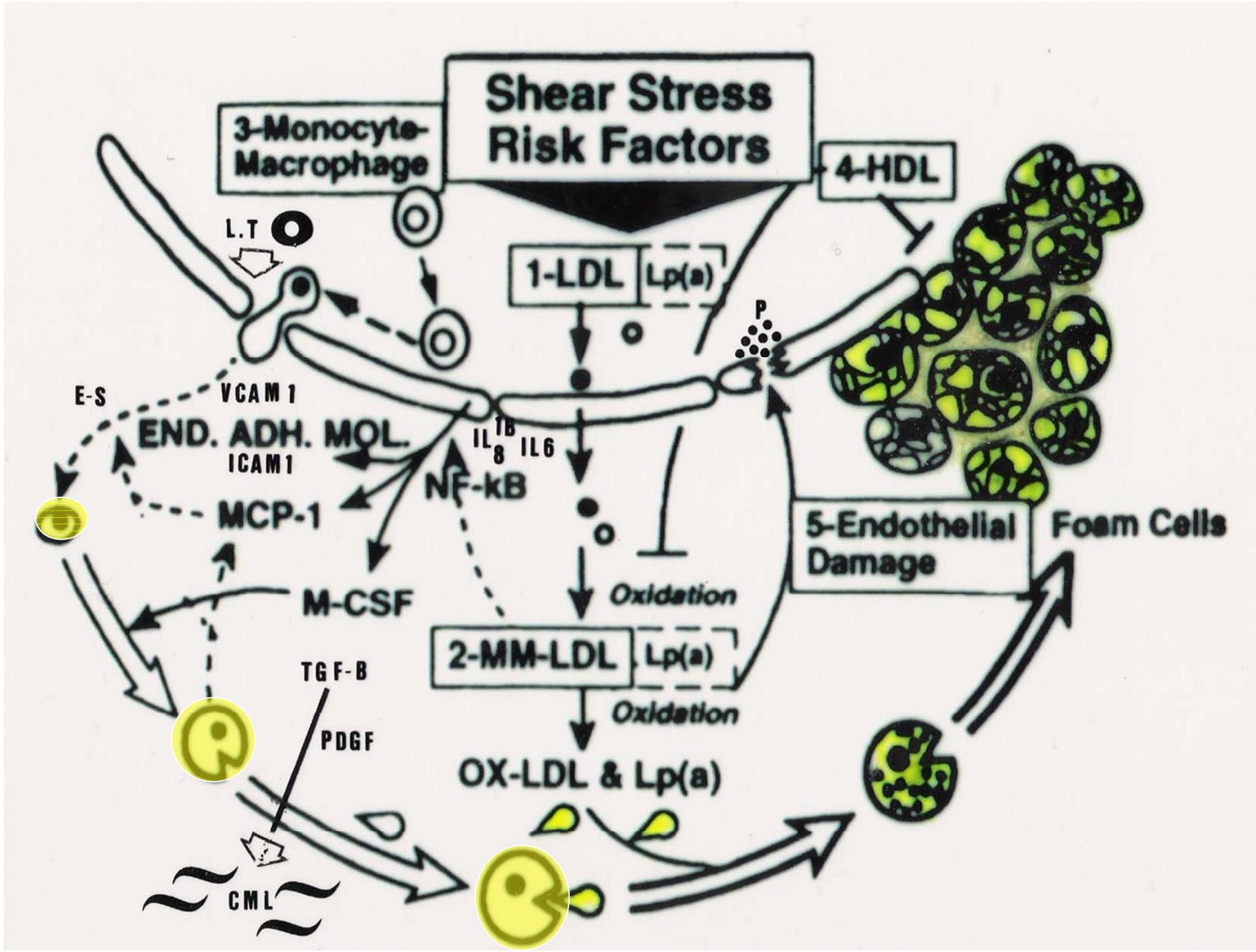
Tamaño y Densidad de LDL

Balance Radicales

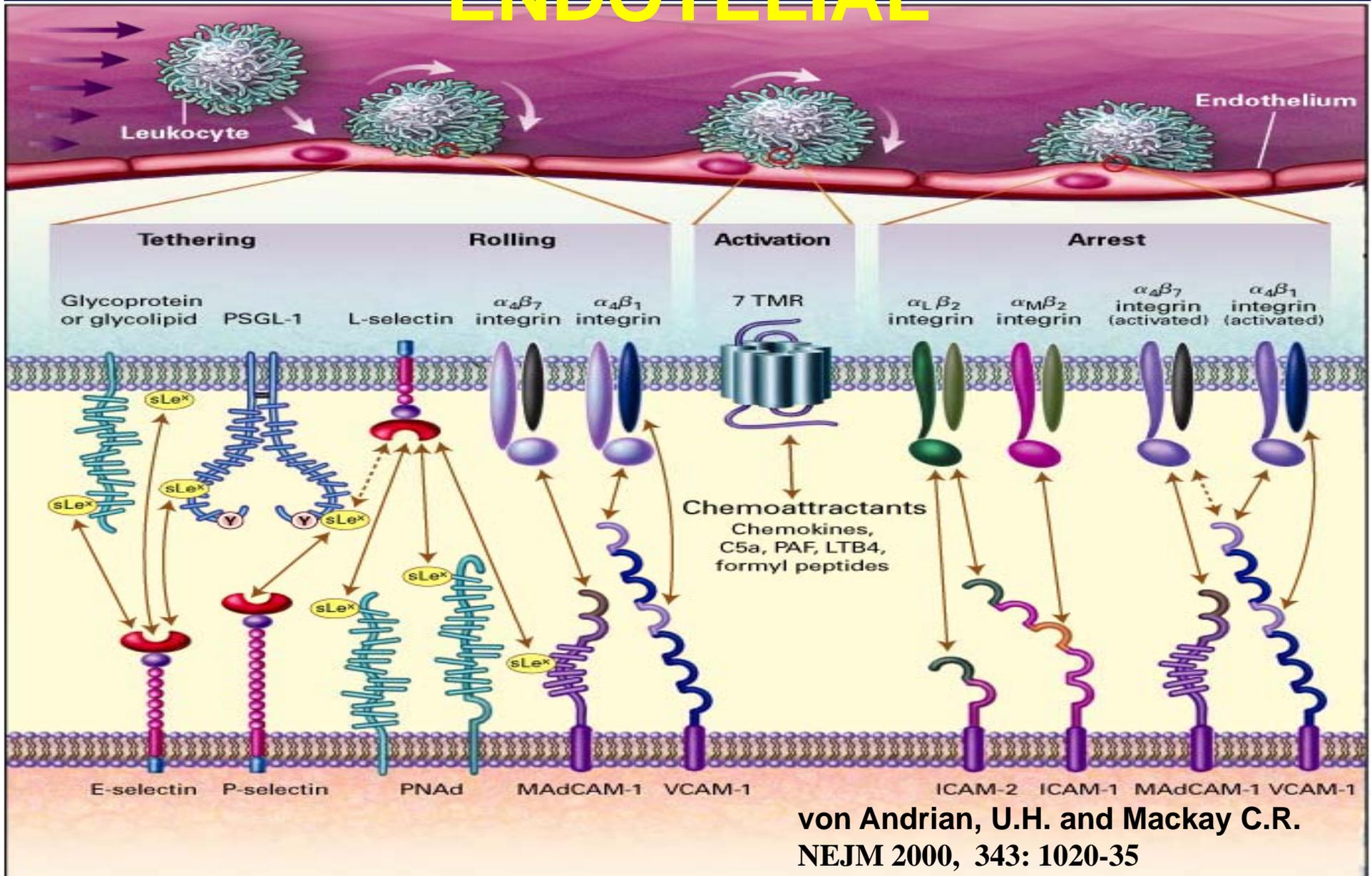
Oxidantes/Antioxidantes.

Regimen de Vida (Sedentarismo).

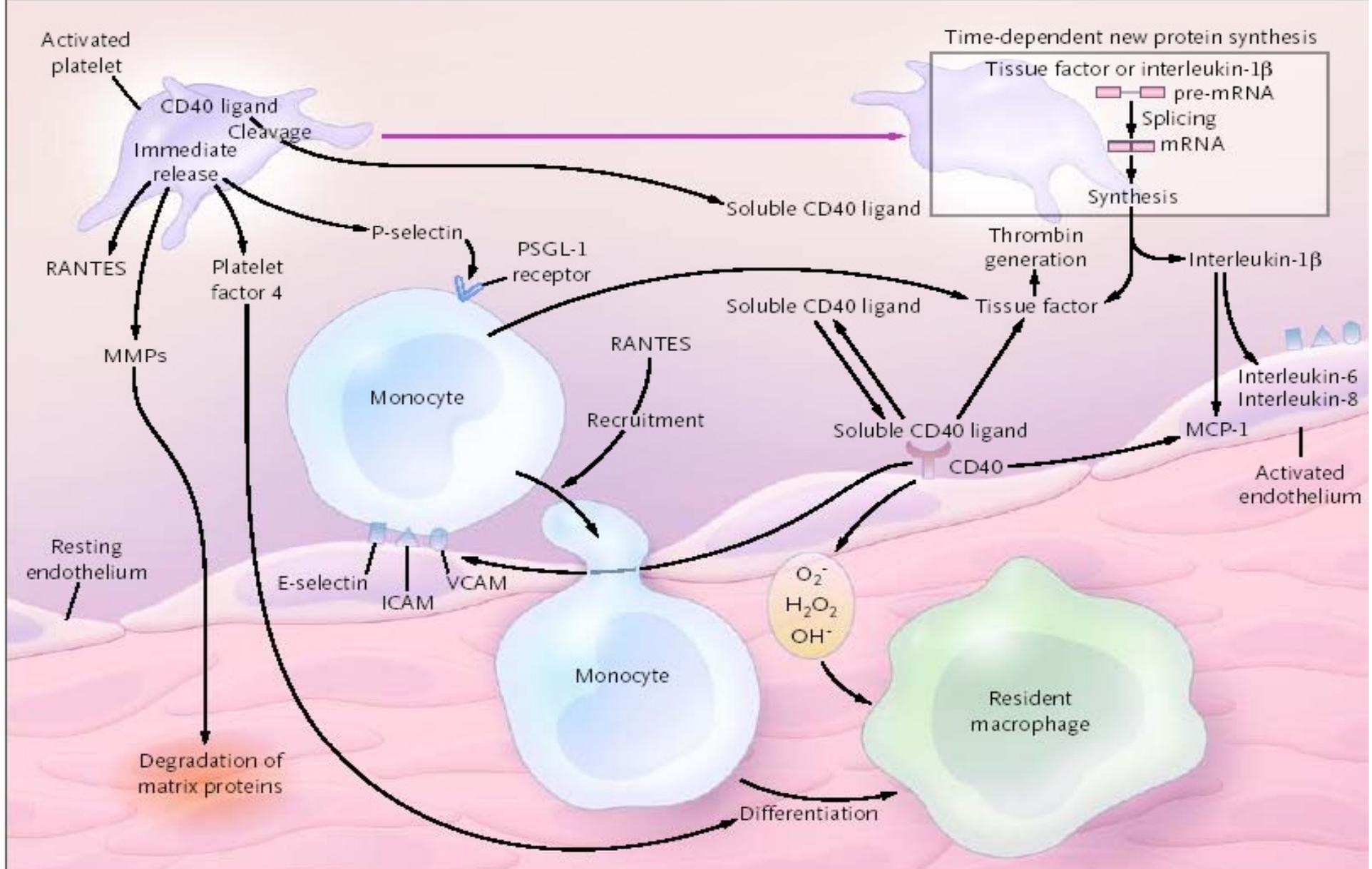
Psicosociales.

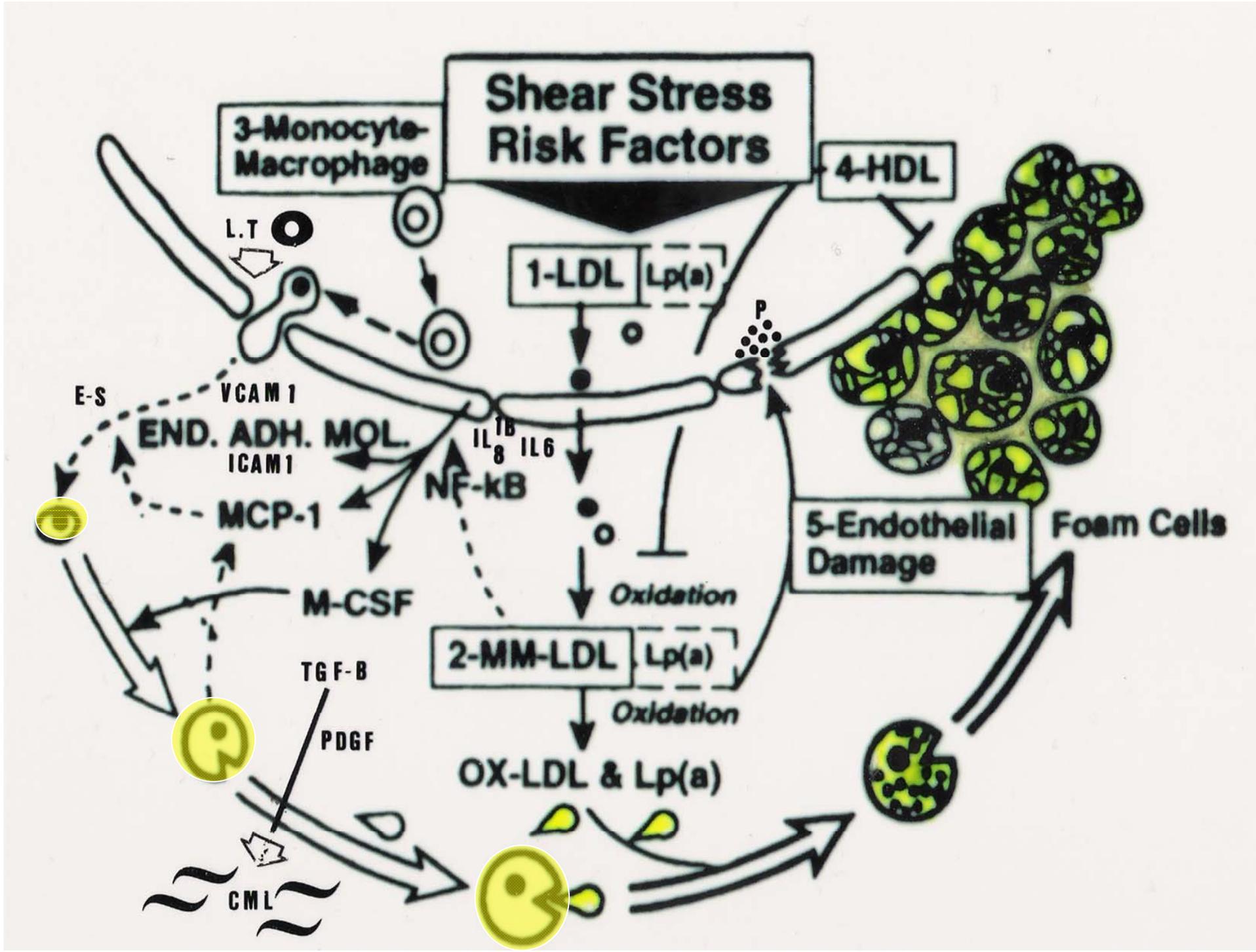


ADHESION LEUCOCITO - CELULA ENDOTHELIAL



PLAQUETAS- ENDOTELIO





ATEROSCLEROSIS

C-HDL (<35 mg/dL x 4 RCV)

Transporte inverso Colesterol

Estimula producción NO y PGI 2

Inhibe producción VCAM / ICAM

Inhibe producción MCP-1

Antiinflamatorio / Antitrombótico

Antiapoptoico / Antioxidante

RECEPTOR X HEPATICO

Receptor LxR α y β regula:

Homeostasis Colesterol

Transporte reverso de CT

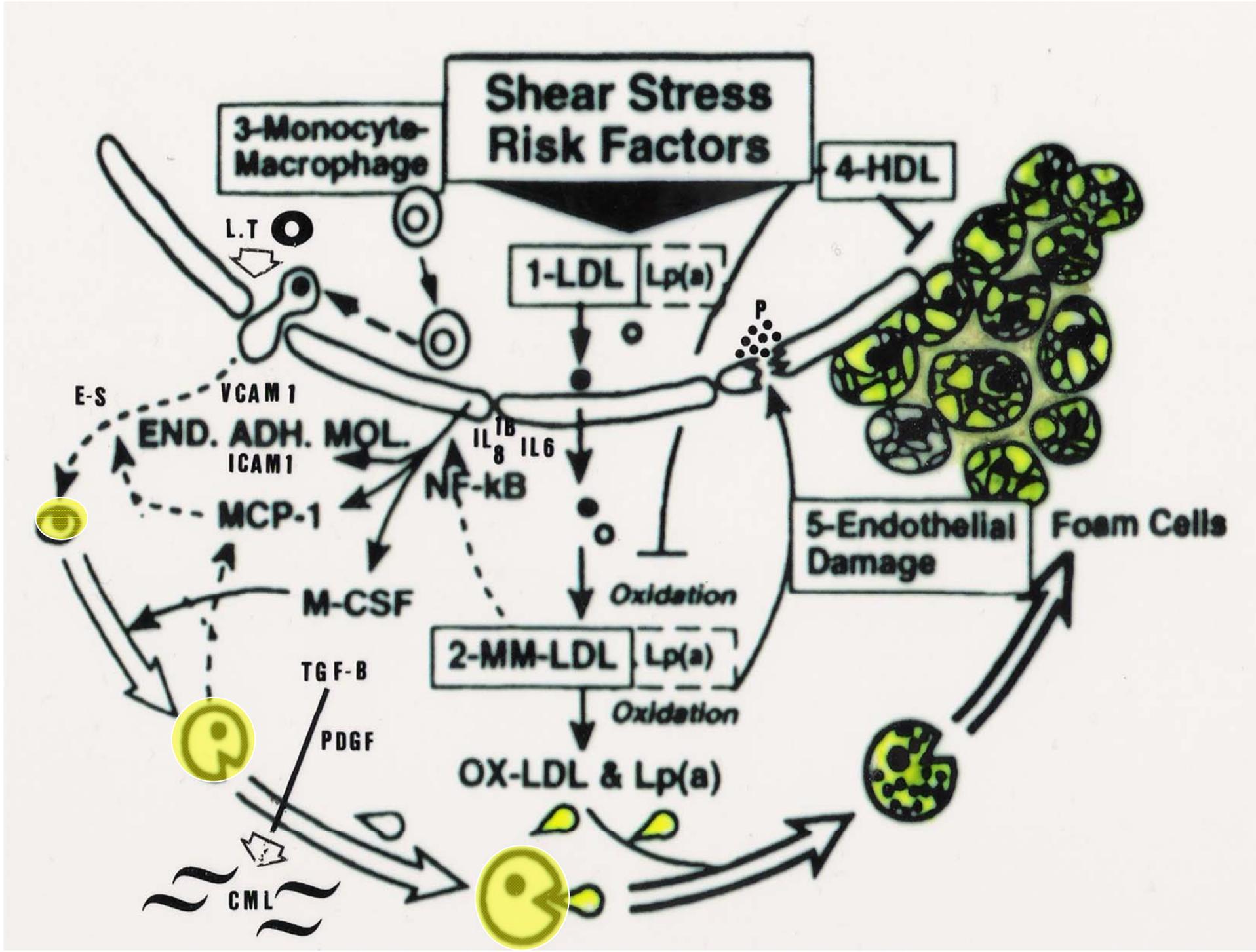
Metabolismo Intermediario y Energético

Metabolismo Glucosa

Expresión Gen Glucokinasa.

Scott J.

NEJM 2008



ATEROSCLEROSIS

CML activadas
(TGF- β) (PDGF)



Síntesis
Fenotipo
Migración

Colágeno tipos I y III
Proteoglicanos
Elastina



Matriz extracelular

$\leq 55\mu\text{m}$



(Fibrous cap)

ATEROSCLEROSIS

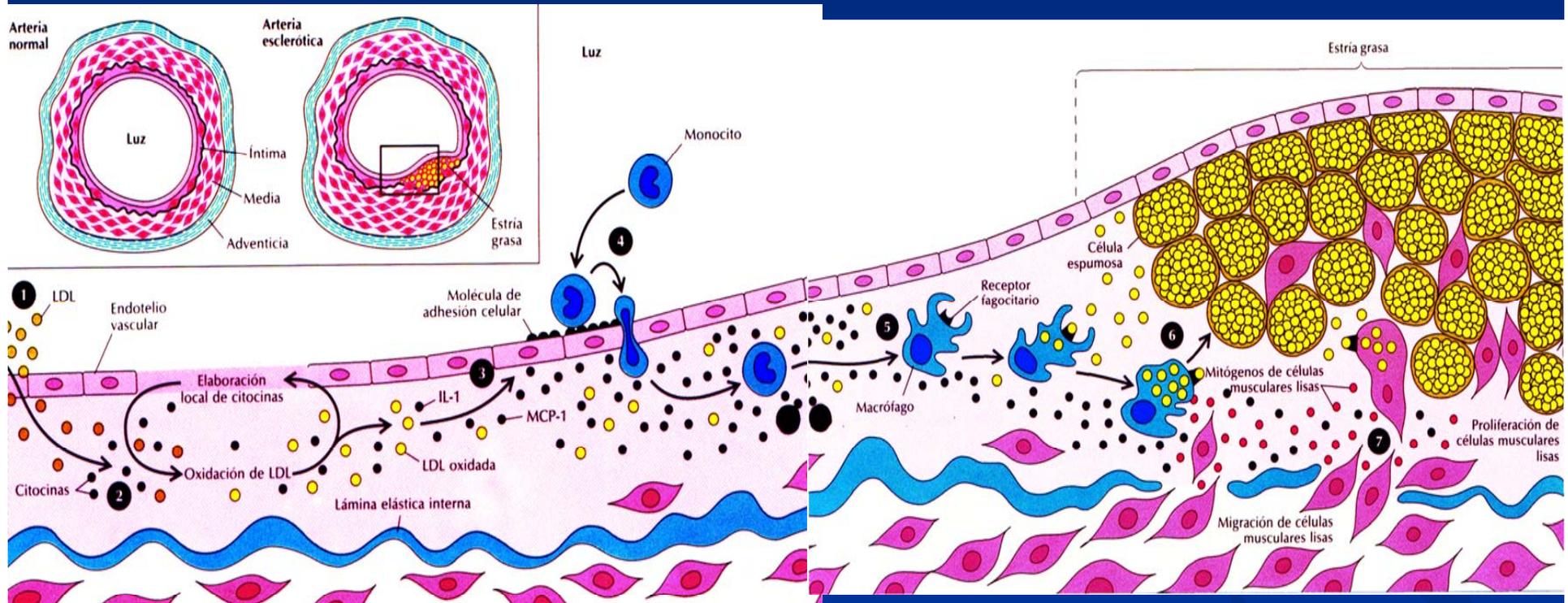
Fase Inicial.

Disfunción endotelial.

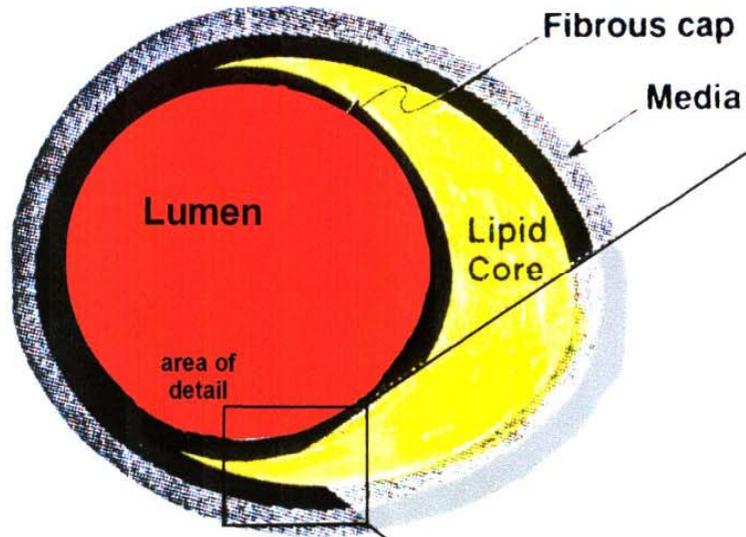
Superficie endotelial intacta.

No hay adhesión plaquetar (?).

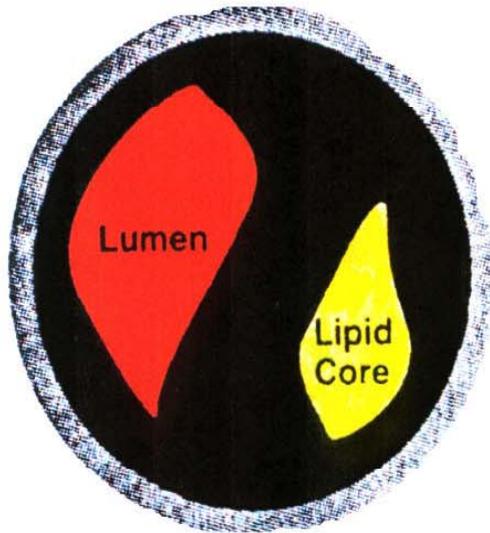
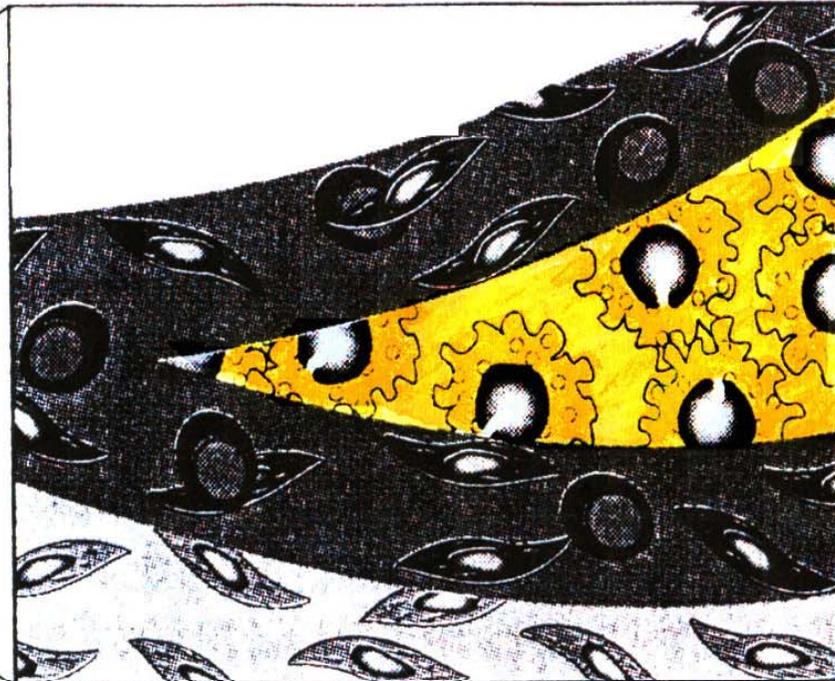
DESARROLLO DE LA PLACA ATEROSCLEROTICA



Libby P.



“Vulnerable” Plaque



“Stable” Plaque



- T-Lymphocyte



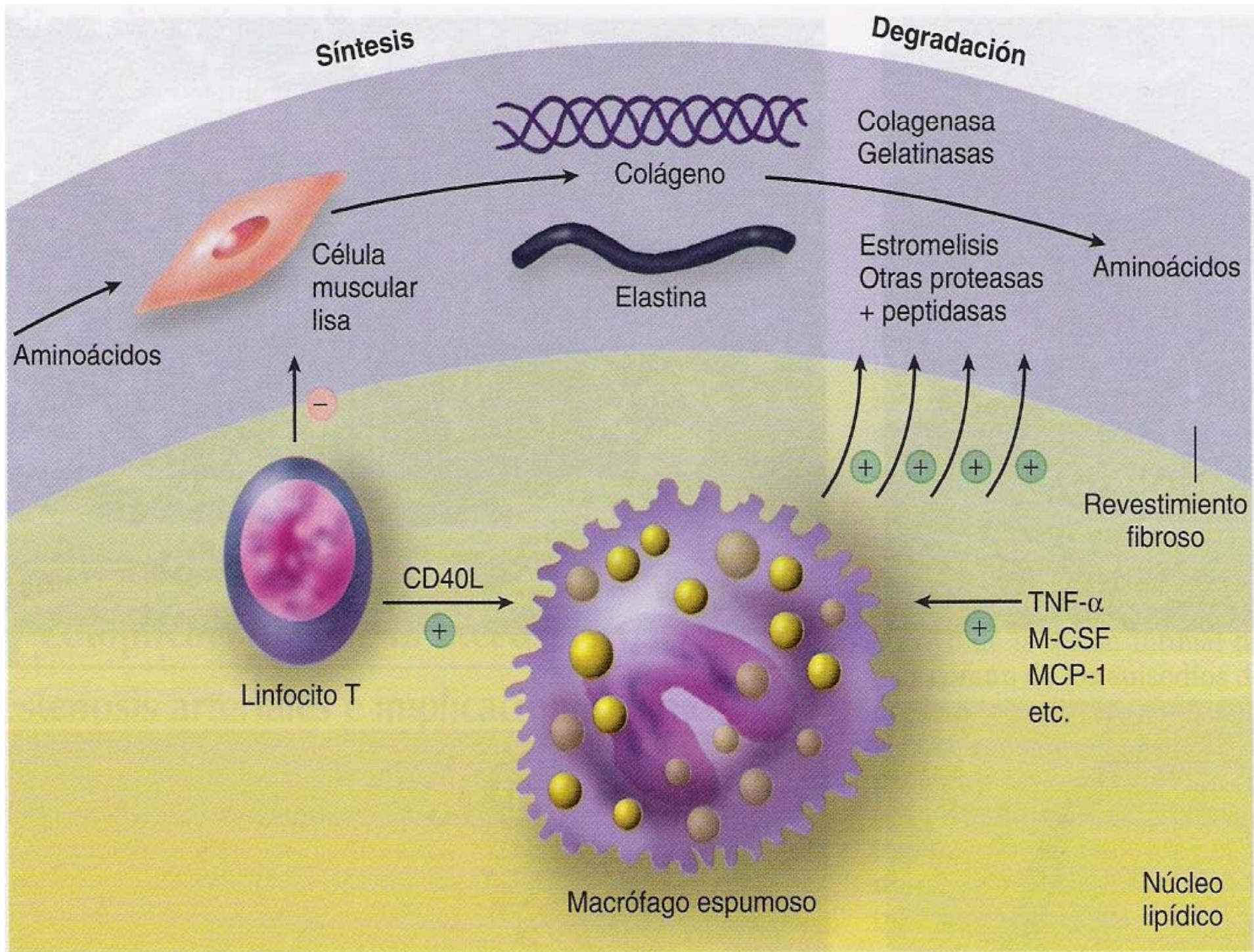
- Macrophage
Foam cell (Tissue Factor⁺)



- “Activated” intimal SMC (HLA-DR⁺)



- Normal Medial SMC



Placa Vulnerable Tipos IV-Va



Steimberg D. Circulation 1991

Fuster V et al. NEJM 1992

AHA. Circulation 1995

PLACA ATEROSCLEROTICA

Placa INESTABLE

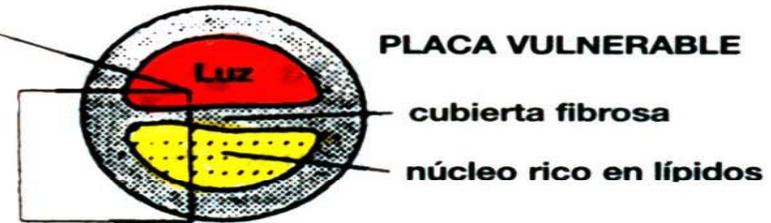
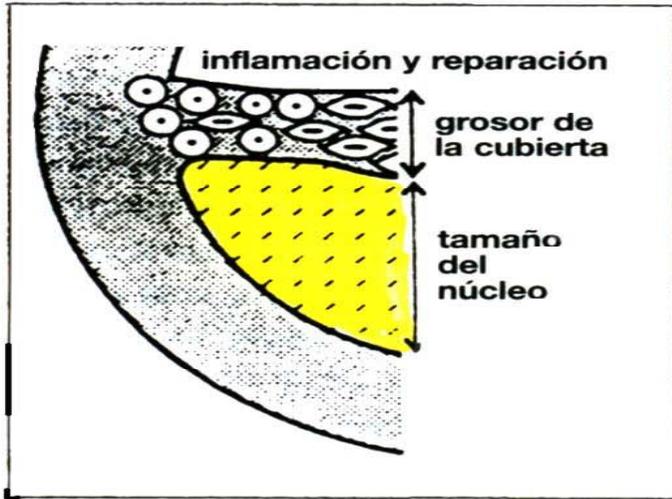
- ↑ Núcleo Lipídico
- ↓ CML y Colágeno
- ↑ Inflamación
- ↑ Angiogénesis
- ↑ Disfunción endotelial
- ↑ Trombogenicidad

Placa ESTABLE

- ↓ Núcleo Lipídico
- ↑ CML y Colágeno
- ↓ Inflamación
- ↓ Angiogénesis
- ↓ Disfunción endotelial
- ↓ Trombogenicidad

VULNERABILIDAD, ROTURA Y TROMBOSIS DE LA PLACA

DETERMINANTES DE LA VULNERABILIDAD



ROTURA DE LA CAPSULA

- vulnerabilidad
- desencadenantes



ENFERMEDAD CORONARIA INESTABLE

DETERMINANTES DE TROMBOSIS (véase tabla 4)

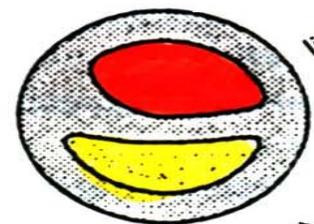
- factores locales
- factores sistémicos

DINAMICO

trombólisis

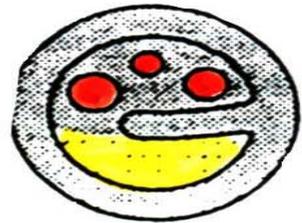
trombosis

lisis/reparación

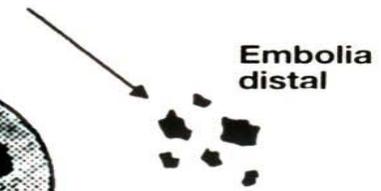


Lisis

Remodelación



Recanalización



Tejido fibroso

Masa ateromatosa (rica en lípidos)

Trombo

Hemorragia de la placa

Macrófago

Miocito liso

SINDROME CORONARIO AGUDO

Placas pequeñas → ↑ Contenido graso

↑ FT

↑ Stress circunferencial (Ley Laplace)

La mayoría de las placas → SCA

NO son oclusivas SI vulnerables

Rotura Silente Clínica

ATEROSCLEROSIS

Remodelado arterial adaptativo

**La pared arterial es una estructura
dinámica —————> cambia su tamaño**

**Hermiller JB, Tenaglia AN et al
Am J Cardiol 1993**

ATEROSCLEROSIS

Fenómeno de Glagov

Remodelado pared arterial

↑ Gradual volumen de la placa



↑ Tamaño del vaso (remodelado adaptativo)



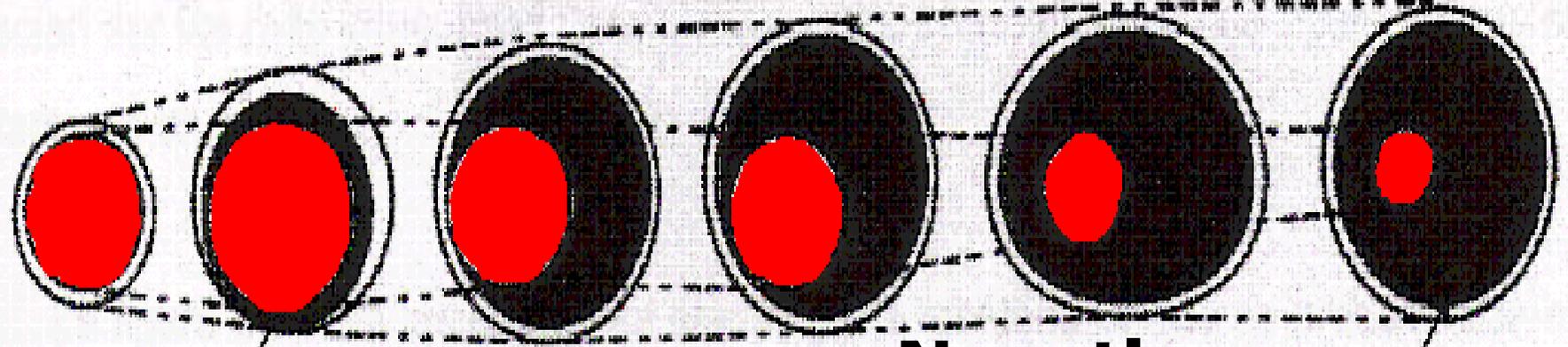
Mantener el área luminal efectiva

FENÓMENO DE GLAGOV

Estenosis ≈ 40%

Remodelado

Remodelado



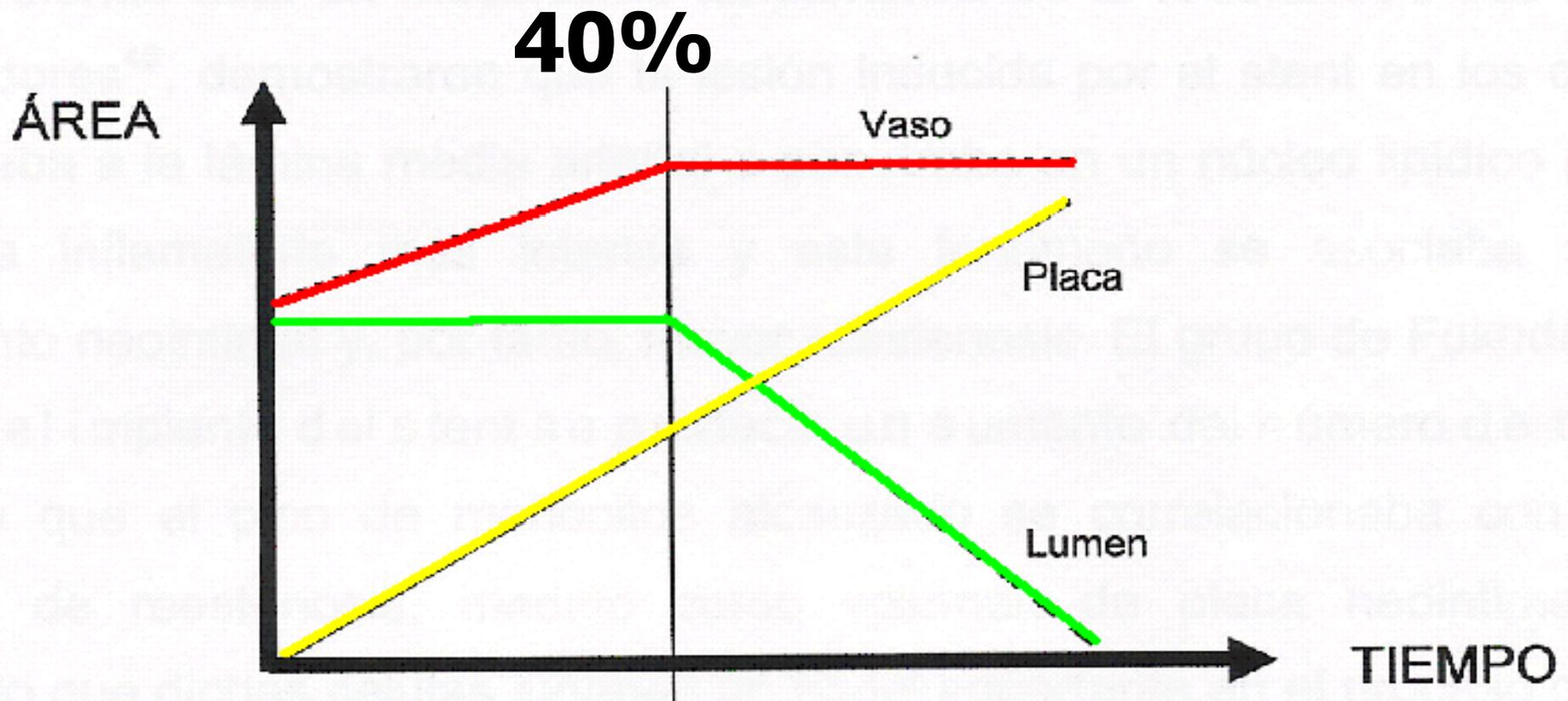
Positivo

Negativo

Luz

Placa

FENÓMENO DE GLAGOV



Glagov et al.

NEJM 1987

FENÓMENO DE GLAGOV

CONSECUENCIAS

Coronariografía sin lesiones angiográficas significativas \neq arterias epicardicas sanas.

Biología de la placa > Luminografía

Grosor Fibrous cap $\leq 55 \mu\text{m}$ \rightarrow

>30% Estenosis <75%

JACC 2013

SINDROME CORONARIO AGUDO

La mayor parte de los IAM se producen en un territorio que en una coronariografía previa fue considerado como estenosis no significativa.

Sólo un 15% de IAM las lesiones tenían una estenosis > 60% en coronariografías previas.

Giraud D et al. Am J Cardiol 1992

Falk E et al. Circulation 1995